AUS DEM INSTITUT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE THERAPIE
IN MARBURG. (DIREKTOR: WIRKL. GEH.-RAT PROF. DR. v. BEHRING.)

ÜBER
SPONTANE MEERSCHWEINCHENTUBERKULOSE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT MARBURG

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

VORGELEGT VON

OSKAR FEYERABEND
MEDIZINALPRAKTIKANT

MARBURG

WÜRZBURG
VERLAG VON CURT KABITZSCH
KGL. UNIV.-VERLAGSBUCHHÄNDLER
1913

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg am 23. August 1913.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Wirklicher Geheimer Rat
Prof. Dr. von Behring, Exzellenz.

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556030_0093

Aus dem Institut für Hygiene und experimentelle Therapie in Marburg. (Direktor: Wirkl. Geh.-Rat Prof. Dr. v. Behring.)

Über spontane Meerschweinchen-Tuberkulose.

Von

Oskar Feyerabend,
Medizinalpraktikant.

Mit 1 Tafel.

I. Einleitung.

„Unter Hunderten von eben angekauften Meerschweinchen, welche gelegentlich anderer Versuche zur Sektion kamen, habe ich nicht ein einziges tuberkulöses gefunden. Die spontane Tuberkulose kam immer nur vereinzelt und niemals vor Ablauf von 3—4 Monaten vor, nachdem die Tiere sich mit tuberkulös infizierten in dem nämlichen Raum befunden hatten."

Diese in der klassischen grossen Tuberkulosearbeit Kochs vom Jahre 1884 niedergelegten Beobachtungen über das Vorkommen spontaner Meerschweinchentuberkulose dürften auch für die heutigen Laboratoriums-Erfahrungen noch zutreffen. Wir sind derart an die Tuberkulosefreiheit frisch angekaufter oder selbstgezüchteter Meerschweinchen gewöhnt, dass wir ohne weitere Prüfung skrupellos Material, das wir daraufhin untersuchen wollen, ob es Tuberkelbazillen enthält oder nicht, auf solche Meerschweinchen verimpfen und eine später bei der Sektion gefundene Tuberkulose ohne weiteres auf das verimpfte Material beziehen. Unbedenklich pflegen wir auch die Meerschweinchen als Ausgangspunkt für die Gewinnung von Tuberkulose-Reinkulturen zu benutzen in solchen Fällen, in denen der direkte Kulturversuch aus dem zu untersuchenden Material keine Aussicht auf Erfolg verspricht.

Diese nach den bisherigen Erfahrungen absolut zuverlässige Tuberkulosefreiheit des Meerschweinchens steht in merkwürdigem

Gegensatze zu der extremen Empfänglichkeit dieses Tieres gegen die künstliche Tuberkuloseinfektion, die zu dem nicht unberechtigten, wenn auch natürlich nur cum grano salis zu verstehenden Satz geführt hat: Ein Tuberkelbazillus macht das Meerschweinchen tuberkulös. Der Gegensatz zwischen der natürlichen und künstlichen Tuberkulose-Empfänglichkeit des Meerschweinchens hat einigen Autoren auch schon Anlass zur Aufstellung von mehr oder weniger gut begründeten Hypothesen zur Aufklärung dieser Differenz gegeben. Wir wollen an dieser Stelle den Gegensatz nur insofern berühren, indem wir an die eben erwähnten Bemerkungen R. Kochs anknüpfen, aus denen hervorgeht, dass eine tuberkulöse Infektion der Meerschweinchen in Laboratoriums-Stallungen zweifellos gelegentlich vorkommt. Wir verweisen weiter auf die von Römer mitgeteilten Erfahrungen, wonach es bei Meerschweinchen gar nicht so sehr schwer zu einer spontanen Ansteckung mit Tuberkulose kommt, wenn die Versuchstiere in enger Berührung mit tuberkulösen Kameraden gehalten werden, bei denen man durch geeignete Infektionsmethoden offene tuberkulöse Geschwüre an der Körperoberfläche erzeugt. Angesichts der Promptheit, mit der unter solchen Bedingungen die Übertragung gelingt, und angesichts der weiteren Überlegung, dass für gewöhnlich die Tuberkulose des Meerschweinchens keine offene Tuberkulose ist — Meerschweinchen husten z. B. wenig oder nie —, wird man sich überlegen müssen, ob der eben genannte Gegensatz in der Empfänglichkeit gegen die natürliche und künstliche Infektion nicht ein scheinbarer ist und ob nicht die Seltenheit spontaner Meerschweinchentuberkulose vielmehr auf eine mangelnde Gelegenheit zur Ansteckung zurückzuführen ist. Wenn diese Überlegung richtig ist, wenn also, wie es Römer kürzlich ausdrückte, es für das Meerschweinchen auch lediglich nur heisst: „Gelegenheit ist alles", dann müssten unter Bedingungen, unter denen die Meerschweinchen mit ausgestreuten Tuberkelbazillen in Berührung kommen, auch spontane Infektionen dieser Tiere nachzuweisen sein.

Dass dem in der Tat so ist, dafür sprechen die erfolgreichen spontanen Ansteckungen, welche Meerschweinchen erlitten, die ad hoc in Phthisikerwohnungen oder in stark perlsuchtverseuchten Rinderstallungen untergebracht wurden; ich erinnere hier nur an die bekannten Versuche Bartels.

In praxi pflegen wohl Meerschweinchen in der Regel entfernt von jeder Tuberkuloseansteckungsquelle aufgezogen zu werden, und so erklärt sich die noch heute gültige Richtigkeit des oben genannten Satzes von R. Koch, dass spontane Meerschweinchentuberkulose

zwar gelegentlich in Laboratoriums-Stallungen, aber niemals in den Zuchtstallungen beobachtet wird.

Eine Beobachtung, die in der experimentellen Abteilung des Marburger Hygienischen Instituts im vergangenen Jahre gemacht wurde, stellt in dieser Hinsicht einen so interessanten und für die wissenschaftlich-experimentellen Tuberkulosearbeiten wichtigen Ausnahmefall dar, dass sich seine nähere Beschreibung wohl lohnen dürfte, zumal es unseres Wissens der einzige bisher beschriebene Fall dieser Art ist.

II. Beschreibung der Meerschweinchen-Epizootie.

Die im Marburger Institut zu Versuchen dienenden Meerschweinchen entstammen zum Teil einer eigenen Zucht, zum grösseren Teil einer mit dem Institut in regelmässiger Verbindung stehenden schlesischen Zuchtanstalt. Wir konnten bisher für unsere Versuchsmeerschweinchen durchaus den oben genannten Satz Kochs unterschreiben. Bei einer Sendung von 50 Tieren aus der schlesischen Anstalt vom 12. XII. 1911 fanden wir aber bei den durch Diphtherieprüfungen herbeigeführten Sektionen einen recht beträchtlichen Teil dieser Meerschweinchen tuberkulös. Die ersten drei im Anfang Januar 1912 beobachteten Tuberkulosefälle wurden ohne Aufnahme eines genaueren Befundes als solche verzeichnet. Von da ab aber wurde jedes der 50 Meerschweinchen dieser Sendung bei der Sektion genau auf Tuberkulose durchsucht. Im nachfolgenden will ich von den tuberkulös gefundenen Meerschweinchen dieser Serie des genaueren die Sektionsbefunde mitteilen.

Insgesamt wurden somit 12 Tiere unter den 50 Tieren der Sendung vom 12. XII. 11, also ca. 25%, tuberkulös gefunden. Vermutlich ist diese Zahl noch zu klein, da wir erst im Laufe der ersten Hälfte des Januar 1912 auf die Möglichkeit einer spontanen Infektion aufmerksam wurden, und bei den bis Mitte Januar sezierten Tieren geringfügige Veränderungen bei der Sektion entgangen sein konnten.

Es entstand nun die Frage, ob wir diese Infektion als spontan in den Stallungen des Instituts erworben ansehen mussten, oder ob, was bisher noch nie der Fall war, die Meerschweinchen in tuberkulösem Zustande bereits geliefert waren. Das erste war von vornherein sehr unwahrscheinlich, da die Tiere zu Diphtherieversuchen gedient hatten und mit tuberkulösen Versuchstieren noch gar nicht in Berührung gekommen waren. Auch war es sehr unwahrscheinlich, dass eine so ausgedehnte Tuberkulose, wie sie bei dem zuerst

Meerschw. Nr.	Todestag	Sektionsbefund
9929	17. I. 12	Stark vergrösserte, sehr derbe Halsdrüsen (mikr. Tb.), Bronchialdrüsen: nussgrosses käsiges Paket, starke Tuberkulose der Leber und Milz, geringe Tuberkulose der Lungen.
10002	22. I. 12	Bronchialdrüsen: derbes käsiges Paket, in den Lungen mässig reichliche Tuberkuloseherde, Milz von tuberkulösen Knoten durchsetzt, Leber cirrhotisch.
9991	22. I. 12	Halsdrüsen sehr derb, zum Teil mit nekrot. käsigem Zentrum; starke Leber-, Milz- und Lungentuberkulose; enorme Tuberkulose der Bronchialdrüsen.
9974	27. I. 12	Erbsengrosse verkäste Halsdrüsen, ausgedehnte Leber- und Milztuberkulose, mässige Lungentuberkulose, starke Bronchialdrüsentuberkulose.
9917	28. I. 12	Verkäste Kniefaltendrüsen, mässig reichlich Lungenherde, überbohnengrosses käsiges Bronchialdrüsen-Paket.
10036	4. II. 12	Verkäste Submentaldrüsen, mässige Lungentuberkulose, starke Leber- und Milztuberkulose, stark verkäste Bronchialdrüsen.
9932	5. II. 12	Verkäste Submentaldrüsen, starke Milz- und Lebertuberkulose, mässige Lungentuberkulose, starke Bronchialdrüsentuberkulose.
9935	9. II. 12	Erbsengrosse verkäste Submentaldrüsen, linke Axillar- und beide Kniefaltendrüsen zum Teil nekrotisch, enormes verkästes Bronchialdrüsen-Paket, mässige Lungen-, Leber- und Milztuberkulose.
9966	12. II. 12	Verkäste Hals- und Bronchialdrüsen; Leber- und Milztuberkulose; keine erkennbaren Lungenherde. (Am 8. II. 12 auf 0,002 ccm Tuberkulin, intrakutan injiziert, sehr starke Tuberkulinreaktion.)

genauer sezierten Meerschweinchen 9929 gefunden wurde, während des kurzen Aufenthaltes im Institut sich entwickelt haben sollte, ganz abgesehen davon, dass die oben erwähnten zuerst gestorbenen drei Meerschweinchen einen ganz ähnlichen Tuberkulosebefund zu noch früherem Zeitpunkt gehabt hatten. Immerhin war die Frage nicht absolut sicher im Sinne einer in der Zuchtanstalt erworbenen Tuberkulose entschieden, und deshalb gingen wir bei der zunächst eintreffenden Sendung anders vor.

Eine zweite Sendung von 40 Meerschweinchen aus der gleichen Zuchtanstalt traf am 24. I. 12 in Marburg ein. Sämtliche Tiere

wurden, nachdem sie sich etwas erholt hatten, drei Tage nach ihrer Ankunft diagnostisch mit Tuberkulin geprüft, und zwar nach der von Römer eingeführten intrakutanen Prüfung mit 0,02 ccm staatlich geprüften Tuberkulins. 39 Tiere zeigten keine Spur Reaktion. Eines dagegen (Nr. 10 073) reagierte typisch mit Quaddelbildung, Blutextravasat und nachfolgender Nekrose (Reaktionsform: +++ nach Römer). Die Sektion des Tieres am 19. II. 12 ergab verkäste Halsdrüsen, ein bohnengrosses Bronchialdrüsen-Paket, vereinzelte Lungenherde; Milz stark tuberkulös. — Die übrigen Tiere dieser Sendung erwiesen sich entsprechend dem Ergebnis der intrakutanen Tuberkulinprüfung bei den in den folgenden Monaten stattfindenden Sektionen frei von Tuberkulose. Unter den 40 Tieren dieser zweiten Sendung war also nur eines tuberkulös gewesen.

Eine dritte Sendung von 60 Tieren traf am 12. III. 12 hier ein. Zwei verendeten bereits drei Tage nach der Ankunft. Eines fanden wir tuberkulosefrei, das andere dagegen (10 162) war tuberkulös. Befund: Fast nussgrosse käsige Halsdrüsen, linke Kniefaltendrüse erbsengross, verkäst. In der Milz zwei gelbe Knötchen. Lungen und Bronchialdrüsen frei von Tuberkulose. Die überlebenden 58 Tiere wurden am 16. III. 12 in der oben besprochenen Weise intrakutan mit Tuberkulin geprüft. 53 Tiere reagierten nicht, eines zeigte zweifelhafte Reaktion und 4 Tiere reagierten typisch (Reaktionsform: ++ bis +++ nach Römer). Die Sektionsbefunde dieser Tiere entsprachen genau den oben ausführlich wiedergegebenen, d. h. in keinem einzigen Falle fehlte Vergrösserung und grösstenteils Verkäsung der Halsdrüsen und ebenfalls der Bronchialdrüsen. Gleichfalls bestand noch ausgedehnte Milz-, Leber- und Lungentuberkulose. Das auf Tuberkulin zweifelhaft und ebenso die auf Tuberkulin nicht reagierenden Tiere wurden bei den im nachfolgenden Monat stattgefundenen Sektionen sämtlich tuberkulosefrei gefunden mit Ausnahme eines einzigen Tieres (Nr. 10 212). Bei diesem Tiere wurde bei der am 11. V. 12 stattfindenden Sektion folgender Befund erhoben: erbsengrosse verkäste Halsdrüsen, bohnengrosse verkäste Bronchialdrüsen, vereinzelte Lungenherde, Milz mit Knoten durchsetzt. — Es ist nicht sicher zu entscheiden, ob dieses Meerschweinchen erst im Institut sich mit Tuberkulose angesteckt hat oder ob es trotz der negativen Tuberkulinprüfung am 16. III. noch in der schlesischen Zuchtanstalt seine Tuberkulose akquiriert hat. Viel wahrscheinlicher dünkt mich letzteres. Vermutlich war es erst kurz vor dem Eintreffen in Marburg infiziert worden und befand sich zur Zeit der Tuberkulinprüfung in dem noch nicht reaktionsfähigen Inkubationsstadium. Für diese Auslegung würde auch sprechen, dass

es als letztes unter den tuberkulös befundenen Meerschweinchen dieser Serie verendete. Insgesamt wurden somit von den 60 Meerschweinchen sechs (= 10%) tuberkulös gefunden.

Bei den später eintreffenden Sendungen wurde nie wieder ein tuberkulöses Tier gefunden. Die von uns vermutete Infektionsquelle, auf die wir weiter unten zurückkommen, war allerdings auf unsere Mitteilung hin entfernt worden.

Nach den Untersuchungsergebnissen an den Meerschweinchen der beiden letzten Sendungen besteht kein Zweifel darüber, dass uns die Meerschweinchen in tuberkulös-infiziertem Zustande geliefert waren und, wie die obigen Zahlen lehren, in zum Teil nicht geringer Menge (10—25%).

Auf eine interessante Beobachtung sei noch kurz hingewiesen. Eines der Meerschweinchen der ersten Sendung zogen wir zu einem künstlichen Tuberkuloseinfektionsversuch heran, und zwar als Kontrolltier für eine Infektion von Meerschweinchen, die in bestimmter Weise zu Immunisierungszwecken vorbehandelt waren. Der Versuch fiel genau umgekehrt aus wie wir erwarteten, bzw. hofften. Während bei dem auf Immunität geprüften Meerschweinchen 8 Tage nach der subkutanen Infektion sich Knoten und Drüsenschwellungen ausbildeten (ein Beweis für die nicht erfolgreiche Vorbehandlung), blieb bei dem Kontrolltier jeder erkennbare Effekt der Infektion aus. Die 14 Tage nach der Infektion ausgeführte Autopsie klärte den Fall sehr einfach auf: es handelte sich, wie der Befund lehrte (Meerschweinchen 9924, s. o. Tabelle), um eines der spontan infizierten Meerschweinchen, das dank seiner Tuberkulose gegen eine Reinfektion geschützt war. Also ein unabsichtlicher Beitrag zu dem von Römer in systematischen Versuchen geführten Nachweis, dass eine tuberkulöse Erstinfektion gegen Reinfektionen Schutz verleiht.

Ehe wir zu der von uns versuchten Aufklärung der Entstehungsweise der Meerschweinchen-Epizootie und zu einer Besprechung der pathologischen Befunde übergehen, sollen erst die Eigenschaften der aus diesen Fällen spontaner Meerschweinchentuberkulose gefundenen Tuberkelbazillen näher beschrieben werden.

III. Eigenschaften der gefundenen Tuberkelbazillen.

Wir haben aus jeder der drei verschiedenen Sendungen, welche uns tuberkulöse Meerschweinchen lieferten, je einen Stamm in Reinkultur gezüchtet. Die Gewinnungsweise der Kulturen geben die nachfolgenden Stammbäume wieder, wobei der Stammbaum A von Tieren der ersten Sendung vom 12. XII. 11 herrührt, der

Stammbaum B aus der Serie vom 24. I. 12 und der Stammbaum C aus der Sendung vom 12. III. 12.

Stammbaum A.

M. 9932
† 5. II. 12
Milzstück subkutan verimpft auf

M. 9591
24. II. 12 Drüse exstirpiert und verimpft auf
getötet 1. IV. 12 (ausgedehnte Tuberkulose). Milzstück übertragen auf

Serumkultur (bleibt dauernd steril)
M. 10161 subkutan, getötet 20. V. 12 (enorme Tuberkulose) Milzstück übertragen auf
Serumkultur (bleibt dauernd steril)

Serumkultur (beginnendes Wachstum nach 8 Wochen).

Stammbaum B.

M. 10073
† 19. II. 12
Milzstück subkutan verimpft auf

M. 9915
getötet 31. VII. 12 (enorme Tuberkulose)
Milzstück übertragen auf

Serumkultur (spärl. Wachstum nach 7 Wochen)
M. 10132 subkutan, † 21. X. 12 (ausgedehnte Tuberkulose).

Stammbaum C.

M. 10166
† 11. VII. 12
Milzstück verimpft auf

Serumkultur (spärliches Wachstum nach 12 Wochen).

Es ist uns somit gelungen, aus allen drei Sendungen je einen Tuberkelbazillenstamm zu züchten, und zwar aus der letzten Sendung (Stammbaum C) direkt aus dem spontan erkrankten Meerschweinchen; bei den anderen erst nach nochmaliger bzw. doppelter Meerschweinchenpassage. Die Züchtung der Tuberkelbazillen erwies sich dabei in allen Fällen nicht leicht, da ein grosser Teil der angelegten Kulturröhrchen (siehe besonders Stammbaum A) nicht anging, und die wenigen schliesslich angehenden Kulturen zunächst sehr spärliches Wachstum zeigten, sodass sie nur durch häufiges Überimpfen zu einigermassen reichlicherem Wachstum gebracht werden konnten. Die Herauszüchtung erwies sich zeitweise so schwierig, dass an eine unzweckmässige Nährbodenbereitung gedacht wurde. Auf dem gleichen Nährboden aber wuchsen nicht nur unsere Laboratoriumskulturen gut, sondern es gelang gleichzeitig unschwer die Herauszüchtung frischer (vom Menschen herrührender) Tuberkelbazillenstämme.

Die schwierige Züchtbarkeit dieser Tuberkelbazillenstämme, herrührend von spontaner Meerschweinchentuberkulose, war das erste, was uns an ihnen auffiel.

Nachdem einigermassen reichliches Wachstum auf den Serumnährböden erreicht war, wurden die Kulturen auf die Oberfläche von Glyzerinbouillon, die in der üblichen Weise hergestellt und in Erlenmeyerschen Kölbchen sterilisiert und abgefüllt war, übertragen. Das Wachstum war auch hier ein äusserst spärliches. Von den aufgeimpften Stückchen aus fand eine nur sehr langsame Ausbreitung des Tuberkelbazillenhäutchens statt, das an einigen Stellen knopf- und warzenartige Erhebungen zeigte. Vom Rande dieser in der Mitte der Flüssigkeitsoberfläche gelegenen dichteren Stellen des Kulturrasens ging ein papierdünnes Häutchen aus, das zum grossen Teil die Glaswand nicht erreichte und da, wo es sie erreichte, geringe Neigung zum Emporklettern an der Glaswand bekundete. Eine stärkere Fältelung des Tuberkelbazillenrasens wurde ebenfalls nicht bemerkt.

Auf Glyzerinbouillon zeigen also die gezüchteten Tuberkelbazillenstämme Wachstumsverhältnisse, wie sie die frisch aus dem Körper gezüchteten Rinder-Tuberkelbazillenstämme (sog. Typus bovinus) in der Regel zeigen.

Über die morphologischen Verhältnisse habe ich mir auf die Weise Klarheit zu verschaffen gesucht, dass ich Ausstrichpräparate verschieden alter Kulturen auf festen Nährböden ver-

gleichend mikroskopisch untersuchte, zusammen mit gleich alten, sicher vom Menschen stammenden („humanus") und sicher vom Rinde stammenden („bovinus") Kulturen. Die Ausstrichpräparate wurden untersucht mit Hilfe der bekannten Ziehl-Färbung, der nach Much und nach Weigert modifizierten Gram-Färbung und endlich mit der Tuberkelbazillen-Doppelfärbung nach Weiss.

Die mikroskopischen Bilder ergaben eine gewisse Verschiedenheit der von den Meerschweinchen gezüchteten Stämme Tb. A, B, C von der vom Menschen stammenden, Tb. 1, andererseits ziemlich auffallende Ähnlichkeiten mit der vom Rinde stammenden, Tb. 18 genannten Kultur. Durchgängig zeigten nämlich die Präparate von Tb. A, B, C und Tb. 18 kurze plumpe Stäbchen im Gegensatz zu den etwas schlankeren, teilweise die charakteristische Knickung tragenden und weniger gleichmässig gefärbten Bazillen der Menschentnahme.

Was die Granula anlangt, so trat besonders nach der Much-schen Färbung ein Unterschied der verschiedenen Stämme hervor. Die humane Kultur zeigte dort, wo die Bazillen dicht gedrängt lagen, eine im ganzen regelmässige Verteilung der Granula, welche feiner und von gleichmässigerer Grösse waren als die der anderen Kulturen, bei denen sie meist dicker und im einzelnen Protoplasmaleib weniger zahlreich erschienen.

Somit verhielten sich hinsichtlich der Länge und Form der Stäbchen die Meerschweinchen-Tuberkelbazillen wie Rinder-Tuberkelbazillen, während sie in der Gleichmässigkeit der Färbung mehr den Menschen-Tuberkelbazillen ähnelten, die in der Regel — aber, wie unser untersuchter Menschen-Tuberkelbazillen-Stamm 1 lehrt, nicht ausnahmslos — sich gleichmässig färben.

Eine genauere Untersuchung der krankmachenden Eigenschaften der gezüchteten Tuberkelbazillen konnten wir nur mit einer einzigen der gewonnenen Kulturen vornehmen; bei den beiden anderen mussten wir uns auf Stichproben beschränken.

Wenn wir vom Rinde und anderen grösseren Versuchstieren, die zur Differenzierung der verschiedenen Tuberkelbazillen-Typen empfohlen werden, absehen, da sie auch für uns nicht verwendbar waren, so besteht kein Zweifel, dass in erster Linie das Kaninchen als Indikator für den krankmachenden Erreger eines Tuberkelbazillenstammes in Betracht kommt. Besonders betont wurde die Brauchbarkeit dieses Tieres zu Differenzierungszwecken auf dem Internationalen Tuberkulose-Kongress in Rom 1912 von Weber in seinem Referat: „Zur Tuberkulose des Menschen und der Tiere". Das Kaninchen wird hier als das geeignetste Versuchstier zur Unter-

scheidung zwischen den vom Menschen und vom Rinde stammenden Tuberkelbazillen angegeben, und zwar soll 1 mg intravenös bei dem sogenannten Typus bovinus in etwa 3 Wochen, bei dem Typus humanus erst nach Monaten den Tod herbeiführen, wobei sich im letzteren Falle eine chronische, in Gelenken, Nieren, Lungen und Hoden lokalisierte Tuberkulose entwickelt. 10 mg subkutan erzeugen nach Weber bei Typus bovinus in kurzer Zeit zum Tode führende Tuberkulose, bei Typus humanus nicht.

Dem Kaninchenversuch mussten wir daher auch für die Beurteilung unserer Kultur entscheidende Bedeutung beimessen.

Wir benutzen aber die Gelegenheit, um auch die Brauchbarkeit der Maus für diesen Zweck noch einmal zu prüfen. Als erster hat Römer vor 10 Jahren die Aufmerksamkeit auf die Maus in diesem Sinne gelenkt, indem er fand, dass bei intraperitonealer Infektion von weissen Mäusen mit 10 mg Kultur die Mäuse nach Einverleibung der hochvirulenten Rindertuberkelbazillen in der Regel nach wenigen Tagen zugrunde gehen, wobei sich massenhaft Bazillen im Blute der Tiere finden, während nach entsprechender Einverleibung der gleichen Dosen von Menschentuberkelbazillen in der Regel chronische Infektion entsteht.

Die Bedeutung dieses Mäuseversuches nach Römer würde darin liegen, dass er wegen der eventuellen Möglichkeit einer raschen Entscheidung ein recht brauchbares Hilfsmittel für die Differentialdiagnose verschiedener Tuberkelbazillentypen sein kann.

Ausserdem kam die für den gleichen differentialdiagnostischen Zweck von Trommsdorff empfohlene und von Peters nachgeprüfte und für brauchbar befundene intravenöse Impfung von Mäusen in Betracht.

Aus den beiden Arbeiten geht nämlich hervor, dass Mäuse, denen eine bestimmte Menge Kultur in die Schwanzvene injiziert wurde, für Rindertuberkelbazillen bei weitem empfänglicher sind als für anthropogene Stämme.

Dass in der Tat der Mäuseversuch, angewandt nach der von Trommsdorff vorgeschlagenen Methode, sich zur Differenzierung von Menschentuberkelbazillen und Rindertuberkelbazillen eignet, bestätigte uns auch der nachfolgende Vorversuch. Es wurden sämtliche Mäuse am gleichen Tage intravenös infiziert; die Ergebnisse enthält die nachfolgende Tabelle.

Ich habe von beiden Methoden der Mäuseinfektion Gebrauch gemacht und zwar, indem ich gleichzeitig eine humane und eine bovine Kultur gesicherter Herkunft in genau entsprechend angestellten Kontrollversuchen prüfte.

A. Infektion mit Menschentuberkelbazillen (5 Wochen alte Bouillonkultur).

Maus Nr.	Gewicht g	Infektionsdosis	Verlauf der Infektion	Sektionsbefund
7459	16	1/10 mg	Kein Gewichtsverlust, getötet nach 6 Monaten.	Frei von Tuberkulose.
7458	16,5	„	„ „	„ „ „
7460	18	1/100 mg	† nach 20 Tagen.	Frei von Tuberkulose; Todesursache unaufgeklärt.
7476	19,5	„	Getötet nach 6 Monaten.	Frei von Tuberkulose.
7461	17,5	1/1000 mg	„ „ 7 „	„ „ „
7477	16,5	„	„ „ 6 „	„ „ „

B. Infektion mit Rindertuberkelbazillen (5 Wochen alte Bouillonkultur).

Maus Nr.	Gewicht g	Infektionsdosis	Verlauf der Infektion	Sektionsbefund
7471	16	1/10 mg	3,5 g Gewichtsverlust, † nach 19 Tagen.	Ausgedehnte Lungentuberkulose, Milzschwellung.
7470	16,5	„	† nach 3 Monaten.	„ „
7472	15	1/100 mg	5,5 g Gewichtsverlust, † nach 3 Monaten.	„ „
7473	16	„	† nach 2 1/2 Monaten.	„ „
7474	16	1/1000 mg	† nach 6 Monaten.	? (Organe sämtlich aufgefressen.)
7475	16	„	3,5 g Gewichtsverlust, † nach 2 1/2 Monaten.	Ausgedehnte Lungentuberkulose, Milzschwellung.

Endlich haben jüngst Tomarkin und Peschic angegeben, dass man auch die Meerschweinchen für die Differenzierung der beiden Tuberkelbazillentypen verwenden könne, und zwar vermittels der perkutanen Impfung. Zwar finden sich in ihrer Arbeit leider keine genauen Angaben über die zur Impfung der Meerschweinchen verwandten Dosen. Da sie aber auf eine Arbeit Königsfelds Bezug nehmen und dieser 3—4 Millionen Tuberkelbazillen verimpft haben will, haben wir für unsere Versuche drei verschiedene Dosen gewählt, die eine 10 mal höher (= 1 mg), die andere 10 mal kleiner (= $^1/_{100}$ mg) als die genannte Dosis, die ungefähr $^1/_{10}$ mg Tuberkelbazillen entspricht, und als dritte Dosis in

einigen Versuchen $^1/_4$ mg. Auch in diesen Meerschweinchen-Versuchen prüften wir vergleichend sicher humane und sicher bovine Bazillenstämme mit den gleichen Dosen mit.

Aus dem Folgenden ist die genauere Anordnung sowie das Ergebnis der Tierversuche ersichtlich, und zwar handelt es sich zunächst um Verimpfung einer 6 Wochen alten Bouillon-Kultur 10 061 des Stammbaumes A vom 26. XII. 12 — Tb. A genannt — auf Kaninchen, Mäuse und Meerschweinchen mit Einschiebung von Kontrollinfektionen.

A. Kultur 10061 (1. Sendung) Tb. A.

I. Kaninchenversuche.

Tier Nr.	Gewicht g	Datum der Infektion	Dosis	Applikation	Verlauf	Sektionsbefund
1059	2300	24. II. 13	10 mg BK. vom 26. XII. 12	subkutan	80 g Gewichtsverlust. † 5. V. 13	Links vorn handflächengrosses, ca. 4 cm dickes Infiltrat mit Erweichungsspalten und käsig veränderten Schichten abgesetzt gegen die Faszien, links vorn nussgrosse, teilweise verkäste Drüse. Rechts vorn und links hinten linsen- bis erbsengrosse Drüsen, links hinten teilweise verkäst. Enorme Lungentuberkulose (reichl. Tb.). Hilusdrüsen weich, erbsen- bis bohnengross. Im Mediastinum Knötchen. Lungen nicht verwachsen. Nieren: zahlr. tuberkulöse Herde der Rinde (keil- und zylinderförmig). Leber und Milz ohne Befund. Tod an Tuberkulose.
1058	2030	„	$^1/_{10}$ mg do.	intravenös	100 g Gewichtsverlust. † 20. III. 13	Lungen durchsetzt von submiliaren gelblichen Herden. Bronchialdrüsen bohnengross, derb. Milz sehr stark geschwollen. Exsudat in Brust- und Bauchhöhle.
1057	1800	„	$^1/_{100}$ mg do	„	120 g Gewichtsverlust. † 29. III. 13	Lungen durchsetzt von miliaren gelben Knötchen (reichlich Tb.), ebenfalls Leber. Milz stark geschwollen. Seröses Exsudat in Brust- und Bauchhöhle. Enorme Tuberkulose aller Organe.

Die Kultur tötete also bei intravenöser Einspritzung von $^1/_{10}$ mg Kaninchen in $3^1/_2$ Wochen, mit $^1/_{100}$ mg in 5 Wochen an ausgedehnter Tuberkulose. 10 mg unter die Haut gespritzt töteten ein Kaninchen in 10 Wochen an ebenfalls sehr ausgedehnter Tuberkulose.

Die Kultur Tb. A. verhält sich somit gegenüber dem Kaninchen wie echte Rindertuberkelbazillen.

II. Mäuseversuche.

Die Infektion der Mäuse wurde vergleichend ausgeführt mit Tb. A, mit der vom Menschen stammenden Laboratoriums-Kultur Nr. 1 (mit in zahllosen einzelnen Versuchen festgestellten „humanen" Eigenschaften), sowie mit der aus dem Rinde gezüchteten Kultur Nr. 18. Zur Infektion dienten 6—8 Wochen alte Bouillon-Kulturen der genannten Stämme.

Nach der intravenösen Infektion von Mäusen mit

$^1/_{100}$ mg sicherer Rinder-Tb.-Kultur starben die Mäuse nach 35 bzw. 39 Tagen an ausgedehnter Lungentuberkulose;

$^1/_{100}$ mg sicherer Menschen-Tb.-Kultur starb innerhalb $3^1/_2$ Monaten kein Tier. Die Sektion ergab nach dieser Zeit mässig starke Tuberkulose;

$^1/_{100}$ mg Tb. A. (Meerschweinchen-Tb.) starb 1 Maus nach 29 Tagen an ausgedehnter Tuberkulose;

1 Maus getötet nach $3^1/_3$ Monaten hatte mässige Tuberkulose;

(1 weiteres Tier muss für die Beurteilung ausscheiden, da die Einspritzung nicht völlig geglückt war).

Nach der intravenösen Infektion von Mäusen mit

1 mg sicherer Rinder-Tb.-Kultur starben die Mäuse nach 18 bzw. 26 Tagen an ausgedehnter Tuberkulose;

1 mg sicherer Menschen-Tb.-Kultur starb 1 Maus nach 25 Tagen (aber nicht an Tuberkulose), eine andere Maus nach 35 Tagen mit mässig starkem Tuberkulosebefund;

1 mg Tb. A. (Meerschweinchen-Tb.) starben die Mäuse nach 17 bzw. 21 Tagen an ausgedehnter Tuberkulose.

Bei der intravenösen Infektion von Mäusen entsprach somit der Infektionserfolg mit den Meerschweinchen-Tb. im wesentlichen dem der Rindertuberkelbazillen.

Infektion mit Tb. A.

Tier Nr.	Gew. g	Datum der Infektion	Dosis	Applikation	Verlauf	Sektionsbefund
11023	17,5	24. II. 13	1/100 mg BK. vom 26. XII. 12	intravenös	† 25. III. 13, 5,5 g Gew.-Verlust	Milz stark vergrössert, Lungen völlig durchsetzt von linsengrossen gelblichen Herden.
11024	17,5	„	„	„ (z. T. subk.)	† 8. V. 13, 2,5 g Gew.-Verlust	Starke Milzschwellung, in den Lungen vereinzelte Tb.-Knötchen.
11034	20,5	„	„	intravenös	Getötet 4. VI. 13	Leistendrüsen beiders. kleinlinsengross. Milz 1,5/0,5 cm enthält vereinzelte graue Knötchen, am Lungenhilus erbsengrosser Knoten mit käsigem Inhalt. In den Lungen vereinzelte graue Knötchen.
11033	19,0	„	1 mg	„	5 g Gew.-Verlust, † 17. III. 13	Sehr starke Milzschwellung. Lungen durchsetzt von graugelblichen Knötchen. (Photographie.)
11032	18,0	„	„	„	6 g Gew.-Verlust, † 13. III. 13	Sehr stark geschwollene Milz, beginnende Herdbildung in den Lungen, massenhaft Tb. in Milz und Lungen.
11028	15,5	„	10 mg	intraperitoneal	3,5 g Gew.-Verlust, † 4. III. 13	Am Bauchfell zahlreiche stecknadelkopfgrosse gelbe Knötchen, Netz aufgerollt, am Mesenterium dem Darm entlang perlschnurartig aneinander gereihte gelbe Knötchen. (Photographie.) Mikroskopisch enorme Massen von Tb. Milz sehr stark vergrössert, im Blut sehr reichlich Tb., z. T. freiliegend, z. T. innerhalb polynukleärer Leukozyten.
11020	16,0	„	„	„	4,5 g Gew.-Verlust, † 14. III. 13	Befund genau wie bei Nr. 11028. (Photographie.)

Kontrollinfektion mit sicherer Menschen-Tb.- und sicherer Rinder-Tb.-Kultur.

a) Menschen-Tb.-Kultur 1.

Tier Nr.	Gew. g	Datum der Infektion	Dosis	Applikation	Verlauf	Sektionsbefund
11029	17,5	24. II. 13	1/100 mg BK. vom 2 I. 13	intravenös	Get. 4. VI. 13	In beiden Leisten hirsekorngrosse graue Drüse. Milz 1,8/0,6 cm zeigt auf dem Durchschnitt vereinzelte graue Herde. In den Lungen mässig zahlreiche kleine graue Knötchen.
11021	18,0	„	„	„	„	Beiderseits hirsekorngrosse Leistendrüsen. Milz 2,0/0,6 cm zeigt mässig zahlreiche kleine graue Knötchen, in den Lungen zahlreiche kleine u. grössere graue Knötchen.
11015	20,5	„	1 mg do.	„	5,5 g Gew.-Verlust, † 21. III. 13	Milz klein, blass; in den Lungen vereinzelte kaum erkennbare graue Knötchen. † nicht an Tuberkulose. Todesursache unbekannt.
11019	20,0	„	„	„	1,5 g Gew.-Verlust, † 31. III. 13	Mässig starke Tuberkulose der Lungen, grosse Milz.
11030	16,5	„	10 mg do.	intraperitoneal	Get. 4. VI. 13	Bauch aufgetrieben, in der Bauchhöhle geronnenes Blut. Zwischen Milz, Magen und Bauchfell feste Verwachsung. Milz 2,2/0,7 cm enthält mässig zahlreiche graue Knötchen, im unteren Abschnitt stecknadelkopfgrosse graue Knoten. Im Netz vereinzelte graue Knötchen. Lungen zahlr. kleinste graue Knötchen.
11031	16,5	„	„	„	4,5 g Gew.-Verlust, † 27. III. 13	Mässig starke bis hirsekorngrosse tuberkulöse Knoten im Netz und perit. Zwerchfell; einzelne Herde in Milz und linker Niere. Drüsen: rechte Kniefalte ca. linsengross, Bronchialdrüsen hirsekorngross.

b) Rinder-Tb. 18.

Tier Nr.	Gew. g	Datum der Infektion	Dosis	Applikation	Verlauf	Sektionsbefund
11014	18,5	24. II. 13	1/100 mg BK. vom 2. I. 13	intravenös	3,5 g Gew.-Verlust, † 4. IV. 13	Starke Tuberkulose der Lunge. Milz stark vergrössert.
11027	19,5	„	„	„	5,5 g Gew.-Verlust, † 31. III. 13	Sehr starke Tuberkulose der Lungen, grosse Milz, Leistendr. r. h.
11016	20,5	„	1 mg do.	„	6,5 g Gew.-Verlust, † 22. III. 13	Milz sehr stark geschwollen. Lungen durchsetzt von gelblichen stecknadelkopfgross. Herden.
11017	20,0	„	„	„	5 g Gew.-Verlust, † 14. III. 13	Sehr starke Milzvergrösserung; mikroskopisch sehr reichlich Tb., Lungen durchsetzt von stecknadelkopfgrossen gelblichen Herden.
11025	17,0	„	10 mg do.	intraperitoneal	† 17. III. 13	Netz, Bauchfell übersät von gelblichen stecknadelkopfgrossen Herden. Milz sehr stark vergrössert. Lungen frei.
11022	17,0	„	„	„	† 17. III. 13	Derselbe Befund.

Nach intraperitonealer Infektion von Mäusen mit:
10 mg sicherer Rinder-Tb.-Kultur starben die Mäuse nach 21 Tagen an ausgedehnter Bauchtuberkulose;
10 mg sicherer Menschen-Tb.-Kultur starb 1 Maus nach 31 Tagen mit mässigem Tuberkulosebefund, die andere, nach $3^1/_3$ Monat getötet, hatte ebenfalls mässig starke Tuberkulose;
10 mg Tb. A. (Meerschweinchen-Tb.) starben die Mäuse nach 8 bzw. 18 Tagen mit ausgedehnter Bauchtuberkulose.

Auch bei der intraperitonealen Infektion von Mäusen verhielten sich somit die Meerschweinchen-Tb. im wesentlichen ebenso wie die Rindertuberkelbazillen.

Die mikroskopische Untersuchung von Ausstrichen aus Blut und Organen zahlreicher Mäuse zeigte bei denjenigen, welche infolge der Infektion mit Tb. 18, Tb. A und Tb. B spontan verendeten, Massen von Tuberkelbazillen, ähnlich dem Aussehen von Lepraherden.

III. Meerschweinchenversuche.

Die zum Versuche benutzten Meerschweinchen wurden am Bauch zwei Tage vor der Infektion mit Kalziumhydrosulfit in der am hiesigen Institut üblichen und von Römer mehrfach beschriebenen Methode depiliert. Die Infektion erfolgte durch ca. 5 Minuten langes Einreiben der in Vaseline verteilten Tuberkelbazillen mit dem durch einen Gummifingerling geschützten Finger. Dann wurden mit einem Wattebausch — wir folgten hier den Vorschriften Königsfelds — die oberflächlichen Teile des Impfstoffs abgerieben und mit einem Kollodiumüberzug versehen. Zwei Tage später wurde mit warmem Wasser und Seife gründlich abgewaschen und ein neuer Kollodiumüberzug hergestellt. Wir glauben, dass diese Vorsichtsmassnahmen genügen, um eine gegenseitige Infektion der Tiere, Belecken usw., zu verhindern. Der Sicherheit halber setzten wir aber 5 nicht infizierte Meerschweinchen mit den infizierten in den Käfig zusammen. Sie wurden nach Abschluss des Versuches bei der Sektion gesund befunden. Die Infektionen wurden wieder vergleichend an je 3 Meerschweinchen mit den genannten 3 Kulturen ausgeführt und zwar so, dass eine dreifache Reihe mit $^1/_{100}$ mg und 1 mg angesetzt wurde (aus Versehen erhielten 2 Tiere der Tb.-A-Reihe nur $^1/_4$ mg). Das Ergebnis ist in der nachfolgenden Tabelle enthalten.

Tier Nr.	Gewicht g	Datum der Infektion	Dosis	Applikation	Ergebnis intrakutaner Tub.-Prüfung mit 0,02 Tuberkulin	Verlauf	Sektionsbefund
10901	380	24. II. 13	$^1/_{100}$ mg BK. vom 26. XII. 12	perkutan	12. III. ++ 20. III. ++	Getötet 4. VI. 13	Beide Leisten, linke Achsel nussgrosse verkäste Drüsen mit der Bauchhaut verwachsen. Milz 4,8/2,0 cm mässig zahlreiche, fast 1 cm Durchmesser messende Konglomerattuberkel, teilweise mit zentraler Blutung. Leber vereinzelte stecknadelkopfgrosse graue Herde. Lunge wenig zahlr. stecknadelkopfgrosse bis hirsekorngr. graue Herde. Bronchialdrüsen kleinbohnengross.

Tier Nr.	Gewicht g	Datum der Infektion	Dosis	Applikation	Ergebnis intrakutaner Tub.-Prüfung mit 0,02 Tuberkulin	Verlauf	Sektionsbefund
10902	290	24. II. 13	1/100 mg BK. vom 26. XII. 12	perkutan	12. III. 0 20. III. ++	Getötet 4. VI. 13	In Leisten und Achseln bohnengr. verkäste Drüsen. Milz 4,0/2,2 cm zahlreiche hirsekorngrosse graugelbe Knötchen. Leber mässig zahlreiche stecknadelkopfgrosse graue Herde. In den Lungen zahlr. hirsekorn- bis linsengr. graue Knoten. Bronchialdrüsen nussgross.
10542	440	„	„	„	12. III. 0 20. III. ++ 9. IV. ++ 21. IV. +++	„	Linke Leiste, beide Achseln nuss-, bohnengrosse verkäste Drüsen. Rechte Leiste entsprechend der Narbe schwieliges Gewebe mit kleinen grauen Knötchen. Milz 4,5/2,0 cm mässig zahlreiche linsengrosse tuberkulöse Herde, Leber mässig zahlreiche stecknadelkopfgrosse graue Herde. Lungen mässig zahlr. stecknadelkopf- bis linsengr. graue Herde. Bronchialdrüsen verkäst, bohnengross.
10905	390	„	1/4 mg	„	12. III. ++ 20. III. † an Tuberkulinvergiftung	†20. III. 13	Haut am Bauch glatt, Kniefaltendrüsen gut bohnengross, verkäst, lebhaft gerötet. Axillardrüsen beiderseits linsengr., z. T. verkäst, gerötet. Innere Organe völlig normal.
10819	330	„	„	„	12. III. ++ 20. III. ++	Getötet 4. VI. 13	Beide Leisten mässig verkäste Drüsen. Milz 3,6/1,9 cm mässig zahlr. linsengr. graugelbe Knoten. In d. Lungen mässig zahlreiche linsengr. graue Knoten. Am Hilus nussgrosses Drüsenpaket.
10823	360	„	1 mg	„	12. III. ++ 20. III. +++	„	In Leisten und Achseln erbsen- bis nussgr. verkäste Drüsen. Milz 4,0/2,2 cm starke konfluierende Tuberkulose. Leber mässig zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengrosse solitäre und konfluierende graue Herde. An Lungenhilus nussgr. Drüsenpaket. In d. Lungen zahlr. hirsekorn- bis erbsengrosse tuberk. graue Herde.

Kontrollversuche mit sicherer Menschen-Tb.- und sicherer Rinder-Tb.-Kultur.

a) Menschen-Tb.-Kultur Nr. 1.

Tier Nr.	Gewicht g	Datum der Infektion	Dosis	Applikation	Ergebnis intrakutaner Tub.-Prüfung mit 0,02 Tuberkulin	Verlauf	Sektionsbefund
10299	410	24. II. 13	1/100 mg BK. vom 2. I. 13	perkutan	12. III. 0—+ 20. III. ++ 9. IV. +++	Getötet 4. VI. 13	In beiden Leisten mässig grosse verkäste Drüsen. Milz 2,8/1,5 cm zahlreiche kleinere graugelbe Knötchen. Bronchialdrüsen kleinbohnengross. Lunge ganz vereinzelte graue Knötchen. Tuberkulose der Drüsen, Milz und Lunge.
10813	320	„	„	„	12. III. 0 20. III. 0 9. IV. 0 21. IV. 0 5. V. +++	„	Beide Leisten und Achseln linsengr. Drüsen mit eben erkennbaren kleinsten grauen Knötchen. Lunge vereinzelte stecknadelkopfgrosse Herde. Bronchialdrüsen erbsengross.
10816	300	„	„	„	12. III. ++ 20. III. ++ 9. IV. +++	„	Linke Leiste bohnengrosse teilweise verkäste Drüsen. Milz 2,4/1,3 cm mit vereinzelten stecknadelkopfgr. grauen Knötchen. Lunge ganz vereinzelte, eben erkennbare graue Knötchen. Hilusdrüsen linsengross.
10375	420	„	1 mg	„	12. III. ++ 20. III. +++	„	Beide Leisten bohnengrosse teilweise verkäste Drüsen. Milz 2,7/1,3 cm einzelne kleinste graue Knötchen. Lungen ganz vereinzelte stecknadelkopfgrossegraue Knötchen. Bronchialdrüsen erbsengross.
10824	370	„	„	„	12. III. ++ 20. III. +++	„	Beide Leisten, linke Achsel bohnengrosse teils verkäste Drüsen. Milz 3,0/1,3 cm zahlr. stecknadelkopfgrosse gelbe Knötchen. Lungen: l. Oberlappen stecknadelkopfgr. bis erbsengr. graue Herde. Bronchialdrüsen linsengross.

Tier Nr.	Gewicht g	Datum der Infektion	Dosis	Applikation	Ergebnis intrakutaner Tub.-Prüfung mit 0,02 Tuberkulin	Verlauf	Sektionsbefund
10906	380	24. II. 13	1 mg BK. vom 2. I. 13	perkutan	12. III. ++ 20. III. +++	Getötet 4. VI. 13	Beide Leisten, linke Achsel bohnen- bis kleinnussgr. teilweise verkäste Drüsen. Milz 3,0/1,6 cm mit zahlr. solitären u. gruppenförmig vereinzelten graugelben Knötchen. Lungen vereinz. stecknadelkopfgr. Knoten. Bronchialdrüsen erbsengr.
			b) Rinder-Tb.-Kultur Nr. 18.				
10552	440	24. II. 13	1/100 mg BK. vom 2. I. 13	perkutan	12. III. 0 20. III. 0 9. IV. 0 21. IV. 0 5. V. +++	Getötet 4. VI. 13	In beiden Leisten u. Achseln hirse- bis linsengrosse meist verkäste Drüsen, mit eben erkennbaren grauen Knötchen. Milz 2,5/1,2 cm mit zahlr. gelben Knötchen. Lungen ganz vereinzelte kleinste graue Knötchen. Bronchialdrüsen reiskorngross. Leber ganz vereinz. kleinste bis stecknadelkopfgrosse gelbe Knoten.
10903	320	„	„	„	12. III. + 20. III. ++	† 2. V. 13	Bauch: Unterhaut r. linsengrosse Schwiele. Rechts vorn in Achsel und am Hals 4 bohnengr. verkäste, nicht erweichte Drüsen. Hinten rechts und links je eine bohnengr. verkäste, nicht erweichte Drüse. In Milz (1,28 g) ausgedehnte, in Leber mässige und in Lungen starke Tuberkulose. Bronchialdrüsen bohnengr., trocken, käsig verändert.
10815	340	„	„	„	12. III. 0 20. III. +++	Getötet 4. VI. 13	Linke Leiste bohnengrosse verkäste Drüse. Milz 4,2/2,3 cm mit erbsengr., mässig zahlr. Konglomerattuberkeln. Leber vereinzelte stecknadelkopfgr. Herde. Lungen vereinzelte stecknadelkopfgr. bis linsengr. graue Knoten. Bronchialdrüsen nussgross.

Tier Nr.	Gewicht g	Datum der Infektion	Dosis	Applikation	Ergebnis intrakutaner Tub.-Prüfung mit 0,02 Tuberkulin	Verlauf	Sektionsbefund
10370	430	24. II. 13	1 mg BK. vom 2. I. 13	perkutan	12. III. ++ 20. III. ++	Getötet 4. VI. 13	In beiden Achseln und Leisten bohnen- bis nussgrosse, teilweise verkäste Drüsen. Milz 3,0/1,9 cm mit hirsekorn- bis linsengr. Konglomeratknoten. Leber vereinzelte bis stecknadelkopfgr. graue Herde. Hilusdrüsen bohnengr. Lungen vereinzelte stecknadelkopfgrosse bis linsengr. graue Herde.
10818	320	„	„	„	12. III. + 20. III. ++	„	Beide Leisten und Achseln erbsen- bis bohnengrosse, nur teilweise verkäste Drüsen. Milz 4,0/2,2 cm mit kleinen u. gut erbsengr. gelben Knoten. Leber vereinzelte stecknadelkopfgr. (verkäste) graue Knoten. Lungen mässig zahlr. stecknadelkopf- bis linsengrosse graue Knoten. Bronchialdrüsen erbsengross.
10814	300	„	„	„	12. III. ++ 20. III. ++	„	Beide Leisten und Achseln erbsen- bis bohnengrosse, teilweise verkäste Drüsen. Milz 3,0/1,7 cm mit kleinen und grösseren bis linsengr. graugelben Knoten. Leber wenig zahlreiche graue Knötchen wie in der Milz. Lungen zahlreiche linsengr. graue Knoten. Bronchialdrüsen fast nussgross.

Von der Brauchbarkeit des Meerschweinchens für die Differenzierung von Menschen- und Rindertuberkelbazillen im Sinne von Tomarkin und Peschic habe ich mich nicht überzeugen können. Zwar wurden die mit der Rinderbazillenkultur (Tb. 18) geimpften Meerschweinchen sämtlich tuberkulös und hatten bei der $3^1/_3$ Monate später ausgeführten Sektion recht ausgedehnte Tuberkulose, aber auch die mit Menschentuberkelbazillen geimpften Meerschweinchen wurden ausnahmslos tuberkulös, hatten allerdings bei der zu dem gleichen Zeitpunkte ausgeführten Sektion weniger ausgedehnte Tuberkulose (besonderen Hinweis verdient übrigens in dieser Serie das Meer-

schweinchen 10813, das erst 70 Tage nach der Infektion anfing, auf Tuberkulin zu reagieren!).

Aufklärung über den Virulenzgrad der Meerschweinchenkultur war auf Grund des geschilderten Ausfalls der Kontrollversuche somit nicht zu erwarten. Immerhin entspricht die stärkere Ausdehnung der Tuberkulose der mit Tb. A geimpften Meerschweinchen mehr dem Befunde der mit Rinder-Tb. infizierten Tiere.

Hervorzuheben ist, dass bei keinem dieser perkutan geimpften Meerschweinchen an der Einverleibungsstelle ein Herd nachzuweisen war.

Es folgen jetzt die Versuche betreffend die zweite und dritte Sendung. (Tb. 9915 und 10166).

B. Kultur 9915 (2. Sendung).

I. Kaninchen-Versuche.

Tier Nr.	Gew. g	Datum der Infektion	Dosis	Applikation	Verlauf	Sektionsbefund
1055	1750	20. I. 13	1/10 mg SK. vom 12. XII. 12	intravenös	Fieber vom 28. I. 13 ab. 100 g Gew.-Verlust. † 10. II. 13	Milz stark geschwollen, Lungen übersät von submiliaren gelblichen Herden (reichlich Tb.). Bronchialdrüsen bohnen- und erbsengross, z. T. nekrotisch.
Kontrollversuch mit sicherer Rinder-Tb.-Kultur 18.						
1054	2140	20. I. 13	1/10 mg SK. vom 12. XII. 12	intravenös	Fieber vom 31. I. 13 ab. 160 g Gew.-Verlust. † 14. III. 13	Milz und Leber stark geschwollen, in den Nieren vereinzelte graue Knötchen. Lungen vollständig durchsetzt von miliaren und linsengrossen, z. T. käsigen Herden (reichlich Tb.), Bronchialdrüsen bohnengr. mit einzelnen käsigen Herden.

Die intravenöse Einspritzung von $^1/_{10}$ mg dieser Meerschweinchenkultur tötete 1 Kaninchen nach 21 Tagen an ausgedehnter Tuberkulose (in einem Kontrollversuch mit echter Rinder-Tb.-Kultur wurde das Kaninchen von der gleichen Menge in 53 Tagen getötet).

II. Mäuse-Versuche (mit Tb. 9915).

Tier Nr.	Gew. g	Datum der Infektion	Dosis	Applikation	Verlauf	Sektionsbefund
10879	22	15. I. 13	1/1000 mg SK. vom 12. XII. 12	intravenös	Getötet 4. VI. 13	Rechte Leiste reiskorngross mit kleinen grauen Herden. Milz 2/0,5 cm, Durchschnitt enthält zahlr. graue bis stecknadelkopfgrosse Knötchen. Lunge vereinzelte graue Knötchen mit gerötet. Umgebung. Bronchialdrüsen hirsekorngross.
10880	20	„	„	„	3,5 g Gew.-Verlust. † 17. IV. 13	Sehr starke Milzschwellung (im Ausstrich reichl. Tb.), mässig starke Lungentuberkulose (reiskorngr. Herde). Bronchial- u. Leistendrüsen hirsekorn- bis reiskorngr.
10978	22	„	1/10 mg	„	Getötet † 4. VI. 13	Rechte und linke Leiste kleinlinsengrosse graue Drüsen. Milz 2,2/0,5 cm auf dem Durchschnitt zahlr. solitäre und konfluierende Knötchen. Lungen mässig zahlr. graue bis stecknadelkopfgr. Knötchen. Bronchialdrüsen reiskorngross.
10882	21,5	„	„	„	† 15. IV. 13	Rechts hinten Leistendrüse. Lungen zahlreiche reiskorngrosse und grössere graue Herde. Leber stecknadelkopf- bis über linsengrosse schwarzrote Herde (Blutungen). In der Bauchhöhle flüssiges Blut. Milz 0,314 g.

Auch das Ergebnis des Mäuseversuches entspricht im wesentlichen den Ergebnissen, wie wir sie bei der Verimpfung von Rindertuberkelbazillen bei Mäusen erhielten (vgl. oben S. 13).

C. Kultur 10166 (3. Sendung).

Tier Nr.	Gew. g	Datum der Infektion	Dosis	Applikation	Verlauf	Sektionsbefund
1060	1700	14. III. 13	1/10 mg Gl.-Ag.-Kultur v. 19. II. 13	intravenös	90 g Gew.-Verlust. † 5. IV. 13	Ausgedehnte Tuberkulose der Lungen (reichlich Tb.). Milz stark geschwollen Exsudat in Brust- und Bauchhöhle.

Auch die Kultur Tb. C erweist sich auf Grund des Kaninchenversuches (tot nach 21 Tagen infolge intravenöser Einspritzung von $^1/_{10}$ mg) als echte Rindertuberkelbazillen-Kultur.

Aus den Tierversuchen geht somit eindeutig hervor, dass wir es bei der spontanen Erkrankung der uns gesandten Meerschweinchen mit Tuberkelbazillen von der Virulenz des sogenannten Typus bovinus zu tun hatten.

IV. Aufklärungsversuch der Entstehung der Epizootie.

Die Aufklärung der Entstehung der Epizootie war insofern recht erschwert, als der Händler, dem wir Mitteilung über die grosse Zahl der uns in tuberkulösem Zustande übersandten Meerschweinchen machten, unseren Angaben natürlich keinen Glauben schenkte und in der Meinung, seinen Meerschweinchenhandel zu schädigen, mit den Angaben recht zurückhaltend war. Erst nachdem wir ihm klar gemacht hatten, dass wir aus den gefundenen Dingen ihm nicht den geringsten Vorwurf machen würden, teilte er uns mit, dass mit den Meerschweinchen zusammen eine Ziege gehalten werde, die seit einiger Zeit sehr stark hustete. Überdies würden die Meerschweinchen mit der Milch dieser Ziege gefüttert. Unserer sofortigen Weisung, diese Ziege uns zu übersenden, zum mindesten die Organe nach eventueller Schlachtung des Tieres, wurde leider nicht entsprochen. Auf unseren Hinweis, dass diese Ziege möglicherweise als Quelle der Tuberkuloseinfektionen der Meerschweinchen in Betracht kommen könne, ist das Tier bald darauf getötet worden. Nach dem uns gewordenen Bericht soll die Lunge „grosse Höhlen voll von Eiter" enthalten haben, ebenso sei auch das Euter von Knoten durchsetzt gewesen. Nach diesem Bericht ist es in der Tat äusserst wahrscheinlich, dass eine tuberkulöse Ziege mit den Meerschweinchen zusammen gelebt hat, und dass vielleicht tuberkelbazillenhaltige Milch dieser Ziege an die Tiere verfüttert worden ist. Die Bildung grosser Lungenkavernen ist ja für die Ziegentuberkulose charakteristisch. Dieser Verdacht wird nun wesentlich gestützt durch den Nachweis, dass die Tuberkulose der Meerschweinchen durch einen Tuberkelbazillenstamm veranlasst war, der nach seinen Eigenschaften und besonders nach seiner Virulenz den Tuberkelbazillen zugehört, wie sie durch den sogenannten Typus bovinus repräsentiert werden.

Im willkürlichen Experiment — vgl. insbesondere eine frühere Arbeit Römers — sind nun allerdings Ziegen auch für die Infektion mit Menschen-Tuberkelbazillen empfänglich. Die bisher bei

spontaner Ziegentuberkulose gezüchteten Stämme entsprechen aber, soweit mir bekannt geworden ist, immer dem sogenannten Typus bovinus. Auch Kossel-Heidelberg gibt dies in seinem auf dem Tuberkulose-Kongress in Rom 1912 gehaltenen Referat „Über die Tuberkulose des Menschen und der Tiere" an. Sodann liegt eine Arbeit von Herta (aus dem hygienischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin) vor, wonach bei 8 Fällen von Ziegentuberkulose nur Typus bovinus gefunden wurde.

Wir können also nahezu mit Bestimmtheit folgern, dass die spontane Ansteckung unserer Meerschweinchen durch die Ziege erfolgt ist, zumal nach der Entfernung dieser Infektionsquelle die Epizootie sofort aufhörte.

In welcher Weise die Ansteckung der Meerschweinchen erfolgt ist, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen. Zu denken wäre an eine Aufnahme ausgehusteter Tuberkelbazillen mit der Einatmungsluft oder an eine Milchinfektion. Die pathologisch-anatomischen Befunde wiesen ein ausserordentlich einheitliches Bild auf, insofern als bei fast allen Tieren Halsdrüsen- und Bronchialdrüsen-Tuberkulose bestand. Beide Befunde würden sich vertragen mit der Annahme einer Inhalationsinfektion. Wie Römer kürzlich zeigte, bleibt bei der künstlichen Inhalationsinfektion der Meerschweinchen eine Tuberkulose der Halsdrüsen in der Regel nicht aus, und andererseits können natürlich mit der Milch aufgenommene Tuberkelbazillen auch Bronchialdrüsentuberkulose veranlassen. In dieser Richtung ist also die Entstehungsweise der Epizootie nicht sicher klarzustellen.

Besonders aufmerksam machen möchte ich darauf, dass bei einigen der durch intrakutane Tuberkulinprüfung als tuberkulös erkannten Meerschweinchen intra vitam beträchtliche und unzweifelhaft tuberkulöse Halsdrüsenschwellungen bestanden, die bei der einige Wochen später ausgeführten Sektion sich als völlig abgeheilt erwiesen, während in den Bronchialdrüsen und den inneren Organen fortschreitende Tuberkulose bestand. Es ist also denkbar, dass gelegentlich in den primär befallenen regionären Drüsen der tuberkulöse Prozess abheilen kann und hierdurch natürlich die Entstehung schwerwiegender Täuschungen über die Eingangspforte des Tuberkulosevirus möglich ist.

Wenn wir auch nach wie vor daran festhalten dürfen, dass frisch angekaufte Meerschweinchen im allgemeinen tuberkulosefrei sind, so kann man sich doch, wie unsere Erfahrung lehrt, nicht unbedingt darauf verlassen. Die Widerstandsfähigkeit der Meerschwein-

chen gegen die natürliche Ansteckung mit Tuberkulosevirus ist vielleicht gar nicht so gross, wie man auf Grund der Seltenheit spontaner Meerschweinchentuberkulose vielfach annimmt. Ja sie ist vielleicht überhaupt nicht grösser als die gegen die künstliche Infektion, die bekanntlich so minimal ist, dass wir das Meerschweinchen als das für Tuberkulose empfänglichste Tier betrachten und dementsprechend verwerten. Vermutlich wird es auch beim Meerschweinchen nur darauf ankommen, ob eine Gelegenheit zur Infektion vorhanden ist oder nicht. Dafür bietet unsere Epizootie ein ebenso lehrreiches Beispiel, wie die schon früher mitgeteilte Erfahrung Römers, dass Meerschweinchen sogar recht regelmässig an spontaner Tuberkulose erkranken, wenn sie mit offener Tuberkulose in Berührung kommen.

Gerade die Ansteckungsgefahr der tuberkulösen Ziegen verdient Beachtung, erstens weil die Meerschweinchenzüchter im Interesse einer erfolgreichen Zucht die jungen Meerschweinchen gern mit Ziegenmilch füttern, zweitens weil die Ziegentuberkulose gar nicht so sehr selten ist, ferner weil sie — man denke an die regelmässigen Kavernen — fast immer eine offene ist, und endlich weil sie mit der behördlicherseits unterstützten Vermehrung der Ziegenzucht zweifellos noch zunehmen wird. Denn die bisherige relative Seltenheit der Ziegentuberkulose beruht ja sicher nicht auf einer besonders starken Widerstandsfähigkeit dieser Tierart gegen die tuberkulöse Infektion, sondern vielmehr auf der Tatsache der Einzelhaltung der Ziegen.

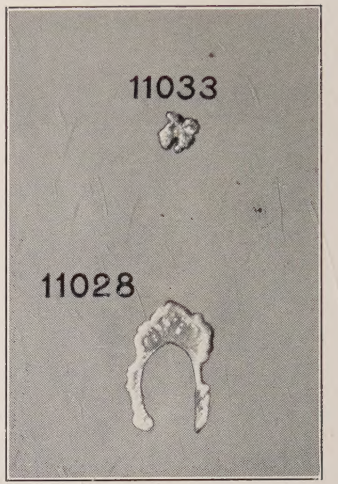
Bisher glaubte man, die Tuberkulose des Meerschweinchens nach Einimpfung irgend eines verdächtigen Materials ohne weiteres auf das eingeimpfte Material beziehen zu können und machte in dieser Richtung ganz skrupellos von der diagnostischen Meerschweinchenimpfung Gebrauch. Ohne Zweifel sind, wenn diese Gefahr zahlenmässig auch nicht sehr gross ist, auf diese Weise schwerwiegende Täuschungen entstanden, so z. B. schon gelegentlich bei Versuchen, Tuberkelbazillen im Blute mit Hilfe der Meerschweinchenimpfung nachzuweisen. Beachtung verdient die Möglichkeit spontaner Meerschweinchentuberkulose auch in den Versuchen, wo wir von dem Meerschweinchen zum Zwecke der Gewinnung von Tuberkulose-Reinkulturen Gebrauch machen. Auf Grund der Tatsache, dass eine bestehende Tuberkulose Immunität gegen eine nachfolgende Infektion erzeugt, können auch gelegentlich diagnostisch Meerschweinchenimpfungen negativ erscheinen trotz Vorhandenseins lebender Tuberkelbazillen in dem betreffenden Material. Dass diese Tatsache geradezu paradoxe Ergebnisse bei Tuberkulose-Immunitäts-Versuchen zeitigen kann, erörterte ich bereits im Abschnitt II (S. 6).

Wenn man gewissenhaft verfahren will, ist man daher gezwungen, sich von der Tuberkulosefreiheit der Meerschweinchen vor Beginn des eigentlichen Versuches zu überzeugen und das geschieht am besten mit Hilfe der von Römer ausgearbeiteten intrakutanen Tuberkulinprüfung, deren genauere Technik von Römer an anderer Stelle beschrieben ist. Wir können von ihr um so unbedenklicher Gebrauch machen, als sie keinen Einfluss auf die Tuberkulose-Empfänglichkeit des Versuchstieres ausübt. Die Zuverlässigkeit der intrakutanen Prüfung ist beim positiven Ausfall absolut, bei negativem Ausfall nahezu absolut; denn Fälle, wie der S. 5 beschriebene, wo wir Meerschweinchen in dem noch nicht reaktionsfähigen Inkubationsstadium in die Hände bekommen, sind Ausnahmefälle, sicherlich wenigstens solange, als die spontane Meerschweinchentuberkulose ein immerhin noch relativ seltenes Ereignis ist.

Literatur.

1. v. Behring, Zustandekommen und Bekämpfung der Rindertuberkulose, nebst Bemerkungen über Ähnlichkeiten und Unterschiede der Tuberkelbazillen von verschiedener Herkunft. — Berlin. tierärztliche Wochenschrift 1902. 47.
2. Derselbe, Über die Artgleichheit der vom Menschen und der vom Rinde stammenden Tuberkelbazillen und über Tuberkuloseimmunisierung von Rindern. — Wien. klin. Wochenschr. 1903. 12.
3. Bericht über den Internationalen Kongress für Tuberkulose zu Rom 1912.
4. Cornet u. Kossel, „Tuberkulose". — Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann. 2. Aufl. Bd. 5. Jena 1912.
5. Herta, Beitrag zur Kenntnis der Ziegentuberkulose. (Arbeit aus dem Hyg. Inst. d. Tierärztl. Hochschule Berlin.) — Berl. tierärztl. Wochenschrift 1911.
6. Peters, Zur Pathogenität der Tuberkelbazillentypen bei Mäusen. (Arbeit aus dem Hyg. Institut Kiel.) — Zentralblatt f. Bakteriol. etc. Bd. 62. Heft 1.
7. Römer (mit v. Behring u. Ruppel), Tuberkulose. — Beitr. z. experim. Therapie Heft 5. 1902.
8. Derselbe, Über Tuberkelbazillenstämme verschiedener Herkunft. — Habilitationsschr. Marburg 1903.
9. Derselbe (mit Joseph), Prognose und Inkubationsstadium bei experimenteller Meerschweintuberkulose. — Berl. klin. Wochenschr. 1909. 28.

10. Römer, Die tuberkulöse Reinfektion. — Verhandlungen d. Freien Vereinigung für Mikrobiologie. Mai 1910. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 47. Beiheft.
11. Derselbe (mit Joseph), Kasuistisches über experimentelle Meerschweintuberkulose. — Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 17. Heft 3.
12. Derselbe (mit Joseph), Tuberkulose und Tuberkulin-Reaktion. — Ebenda.
13. Derselbe, Die Infektionswege der Tuberkulose. — Handb. d. Tuberkulose von Brauer u. Schröder, 1913.
14. Tomarkin u. Peschic, Über die Differenzierung des Typus humanus und Typus bovinus des Tuberkelbazillus durch Kutaninfektion beim Meerschweinchen. — Deutsche med. Wochenschr. 1912. 22.
15. Trommsdorff, Über intravenöse Impfungen mit Menschen- und Rindertuberkelbazillen bei Mäusen. — Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt Berlin Bd. 32. Heft 2.



Feyerabend, Über spontane Meerschweinchen-Tuberkulose.

Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Lebenslauf.

Am 20. Juli 1889 wurde ich, Oskar Heinrich Oswald Johannes Feyerabend, ev. Konfession, zu Wiesbaden geb. als Sohn des damaligen Hauptmanns und Batteriechefs Oskar Feyerabend und seiner Ehefrau Cäcilie, geb. Müller. Noch im selben Jahre wurde mein Vater nach Coblenz versetzt, wo ich aufwuchs und das Kaiserin-Augusta-Gymnasium bis einschliesslich Untersekunda besuchte. Als mein Vater dann seinen Abschied nahm, zogen wir im April 1904 nach Marburg, wo ich Ostern 1908 das kgl. Gymnasium Philippinum mit dem Zeugnis der Reife absolvierte. Ich studierte dann Medizin, und zwar von Ostern 1908 bis Herbst 1908 in Würzburg, von Herbst 1908 bis Ostern 1911 in Marburg, wo ich am 1. August 1910 die ärztliche Vorprüfung bestand und im Winter 10/11 meiner Dienstpflicht beim Kurhessischen Jägerbataillon Nr. 11 genügte. Im Sommer 1911 studierte ich in München und im Winter 11/12 in Berlin. Von Ostern 1912 bis Februar 1913 war ich wieder in Marburg immatrikuliert, wo ich am 5. Mai 1913 die ärztliche Staatsprüfung beendete. Seitdem bin ich als Medizinalpraktikant an der chirurgischen Klinik zu Marburg tätig.

Meine Lehrer waren folgende Herren Professoren und Dozenten:

In Würzburg: Kraus, Sobotta, Stöhr, Wien.

In Marburg: Disse, Gasser, Korschelt, Kutscher, Lohmann, Meyer, Richarz, Schenck, Schöne, Zincke.

In München: Amann, Borst, Klausner, von Müller, Pfaundler.

In Berlin: Bier, Bumm, Heubner, Kaiserling, Lewin, Liepmann.

In Marburg: Bach, Bielschowsky, Bonhoff, Gasser, Hildebrand, Hohmeier, Hübner, König, Kraus, Matthes, Müller, Ostmann, Rieländer, Schmidt, Tuczek, Zangemeister.

Allen diesen hochverehrten Herren spreche ich an dieser Stelle meinen besten Dank aus, ganz besonders aber Herrn Professor Dr. Römer-Marburg, unter dessen freundlicher Anleitung ich vorliegende Arbeit angefertigt habe.